



## **Non Conformity**

**Abdel Chahbouni**  
**Bram Wilhelm**

# Disclosure belangen

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>•Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>•Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>•Aandeelhouder</li><li>•Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• geen</li><li>• geen</li> <li>• geen</li><li>• Vakdeskundige RvA</li></ul>

## Disclaimers.

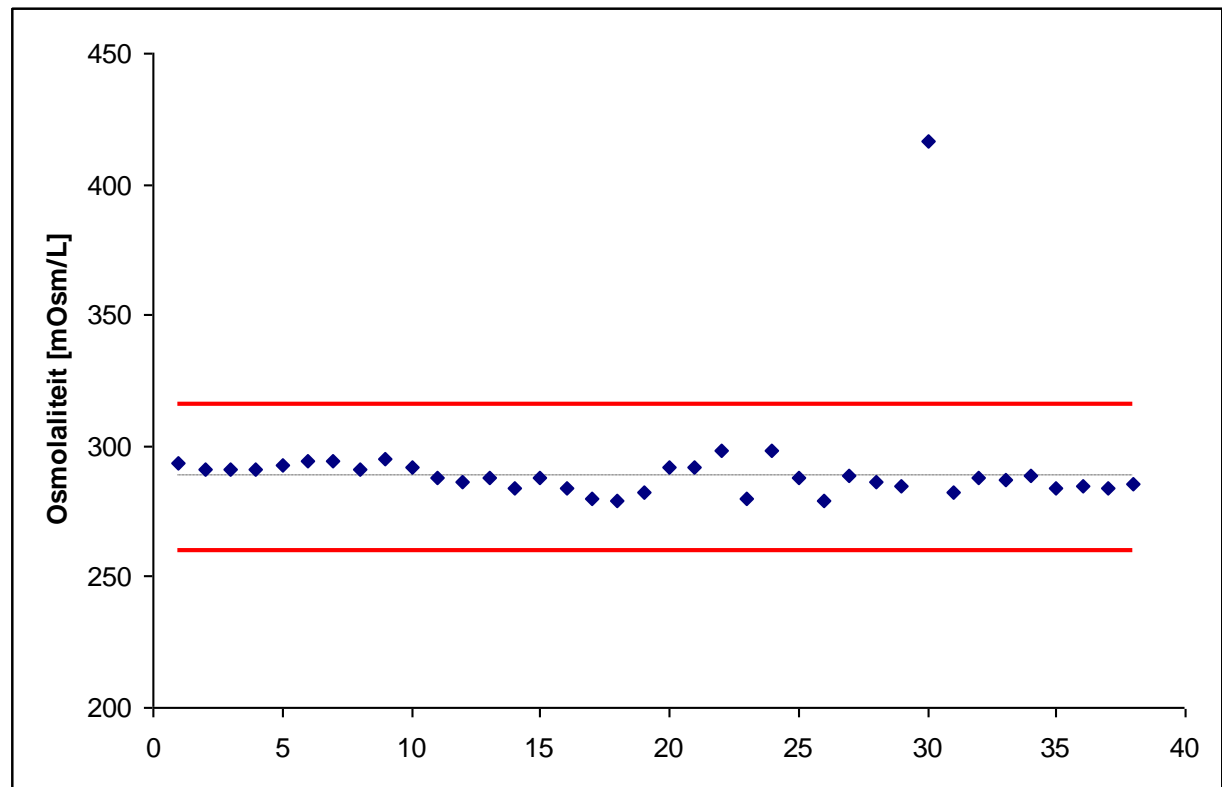
1. Alle overeenkomsten met bestaande personen, gebeurtenissen en locaties berusten op zuiver toeval.
2. We spreken niet namens de RvA.

# Out of Specs

	<b>Specificatie</b>	<b>Resultaat</b>	<b>Eenheid</b>	<b>Opm</b>
Uiterlijk	De vloeistof is helder en kleurloos	conform		
Volume	Minimaal 10,0 ml	conform		
Verpakking	In overeenstemming met het voorschrift	conform		
Steriliteit: parametrisch	16 min 121 ° C	conform		
Osmolaliteit	260 - 316	416	mOsm	
pH	5.5 - 8	6.5		
Gehalte	350 - 450	397.8	IE/mL	APTT
Kiemgetal na filtratie	< 1	< 0.02	Kve/mL	
Endotoxinen	< 1	< 0.15	EU/mL	

# Out of Specs

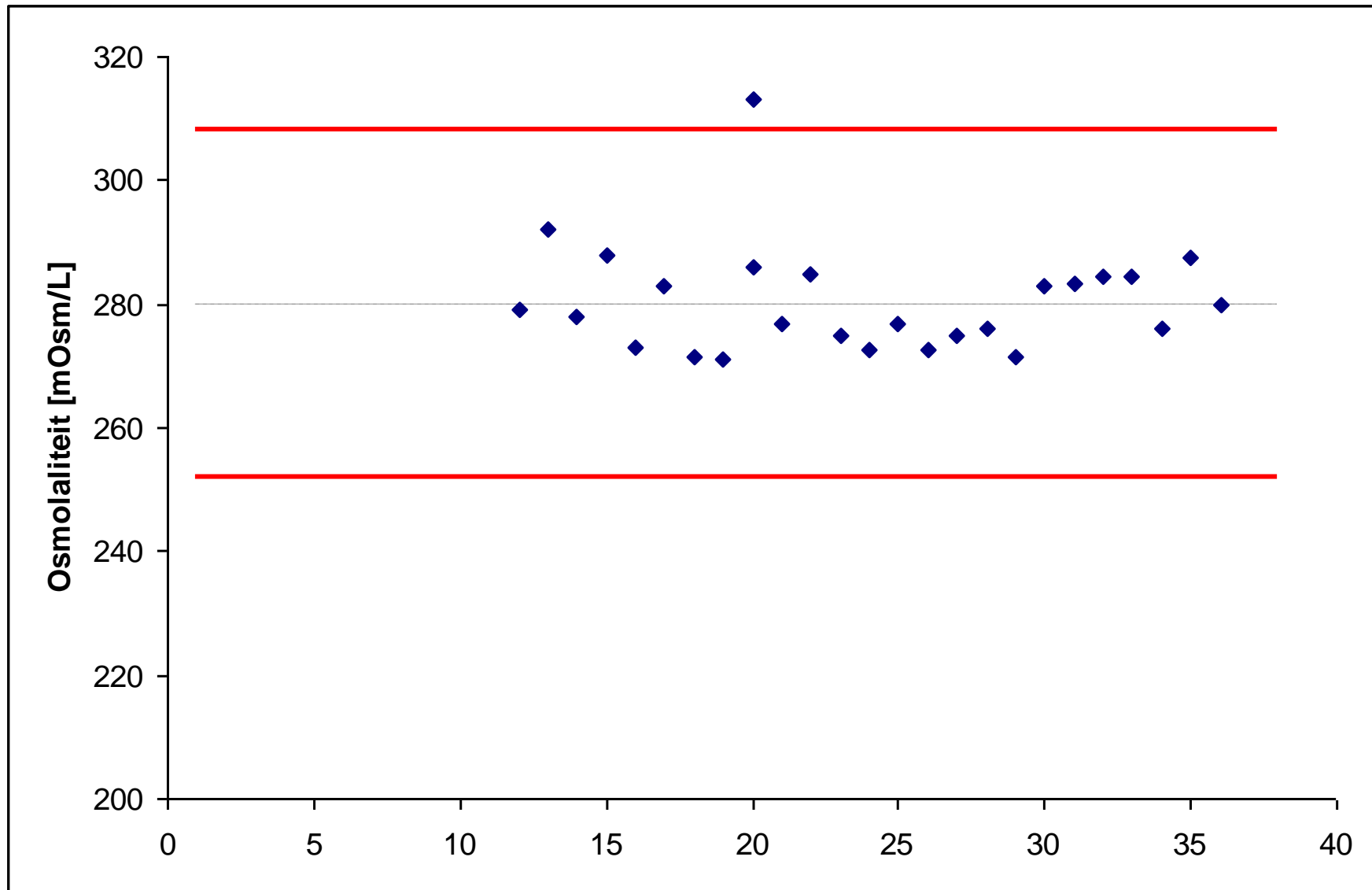
- ❖ Ruwe data
- ❖ Berekeningen
- ❖ Apparatuur
- ❖ Reagens
- ❖ Referentie
- ❖ Methode



# OOS

- ❖ De charge Duchefa heparine is niet in andere producten gebruikt.
- ❖ De osmolaliteit van 100 mg heparine in 50 ml water is 4mOsm/L.
- ❖ Het chloride gehalte van de infuusvloeistof is bepaald en vergeleken met een vorige charge.
  - 11K25001 bevat 235 mmol/L chloride (overeenkomend met 13,72 g NaCl /L). De declaratie is 9 g/L NaCl
- ❖ Te veel natriumchloride in het product: 1920 g ipv 1266 g
- ❖ Tarra fout?

# OOS fenylefrine injectievloeistof



# OOS

- ❖ Aanvullende analyse:
- ❖ 10 aselechte monsters op osmolaliteit.
  - 1) 275 mosmol, 2) 268 mosmol, 3) 269 mosmol, 4) 273 mosmol, 5) 271 mosmol, 6) 267 mosmol, 7) 268 mosmol, 8) 270 mosmol, 9) 267 mosmol, 10) 272 mosmol.
- ❖ 5 aselechte monsters op gehalte:
  - 1) 0,998 mg/ml, 2) 1,015 mg/ml, 3) 0,995 mg/ml, 4) 1,017 mg/ml, 5) 0,995 mg/ml.
- ❖ Gemiddelde osmolaliteit:  $270 \pm 2,708$  mosmol
- ❖ Gemiddeld gehalte:  $1,004 \pm 0,011$  mg/ml

# Ringonderzoek

## TD1 - Anti-epileptic drugs mixture 1

Analyte	Analyst	Method	Result	Units	z score (** z' score)	Assigned Value
TD1A - Carbamazepine	Lab Result	HPLC	4.80	mg/L	-0.78	5.17
TD1B - Carbamazepine	Lab Result	HPLC	13.70	mg/L	32.17	2.41
TD1C - Carbamazepine	Lab Result	HPLC	2.20	mg/L	-11.71	14.20
TD1A - Carbamazepine-10,11-epoxide	Lab Result	HPLC	1.47	mg/L	-0.47	1.56
TD1B - Carbamazepine-10,11-epoxide	Lab Result	HPLC	3.96	mg/L	24.38	0.84
TD1C - Carbamazepine-10,11-epoxide	Lab Result	HPLC	0.82	mg/L	-7.90	3.98
TD1A - Clonazepam	Lab Result	HPLC	0.00	µg/L		N/A
TD1B - Clonazepam	Lab Result	HPLC	84.00	µg/L	7.99	41.84
TD1C - Clonazepam	Lab Result	HPLC	51.00	µg/L	-2.30	70.10
TD1A - Lamotrigine	Lab Result	HPLC	13.00	mg/L	-0.34	13.40
TD1B - Lamotrigine	Lab Result	HPLC	1.30	mg/L	-10.77	23.40
TD1C - Lamotrigine	Lab Result	HPLC	23.50	mg/L	155.87	1.21
TD1A - Phenytoin	Lab Result	HPLC	13.70	mg/L	0.58	13.20
TD1B - Phenytoin	Lab Result	HPLC	23.40	mg/L	53.61	2.60
TD1C - Phenytoin	Lab Result	HPLC	2.70	mg/L	-13.68	23.00
TD1A - Ethosuximide	Lab Result	GC	171.00	mg/L	0.63	160.80
TD1B - Ethosuximide	Lab Result	GC	52.00	mg/L	15.94	14.72
TD1C - Ethosuximide	Lab Result	GC	13.00	mg/L	-8.51	54.08
TD1A - Phenobarbitone	Lab Result	HPLC	43.70	mg/L	-0.44	45.00
TD1B - Phenobarbitone	Lab Result	HPLC	27.90	mg/L	3.29	22.84
TD1C - Phenobarbitone	Lab Result	HPLC	22.80	mg/L	-2.85	28.00
TD1A - Primidone	Lab Result	HPLC	8.40	mg/L	-0.06	8.44
TD1B - Primidone	Lab Result	HPLC	6.00	mg/L	7.79	3.00
TD1C - Primidone	Lab Result	HPLC	3.00	mg/L	-5.50	5.81
TD1A - Valproate	Lab Result	PETINIA	<12.00	mg/L		13.50
TD1B - Valproate	Lab Result	PETINIA	96.00	mg/L	-0.17	97.12
TD1C - Valproate	Lab Result	PETINIA	87.00	mg/L	-3.05	110.31

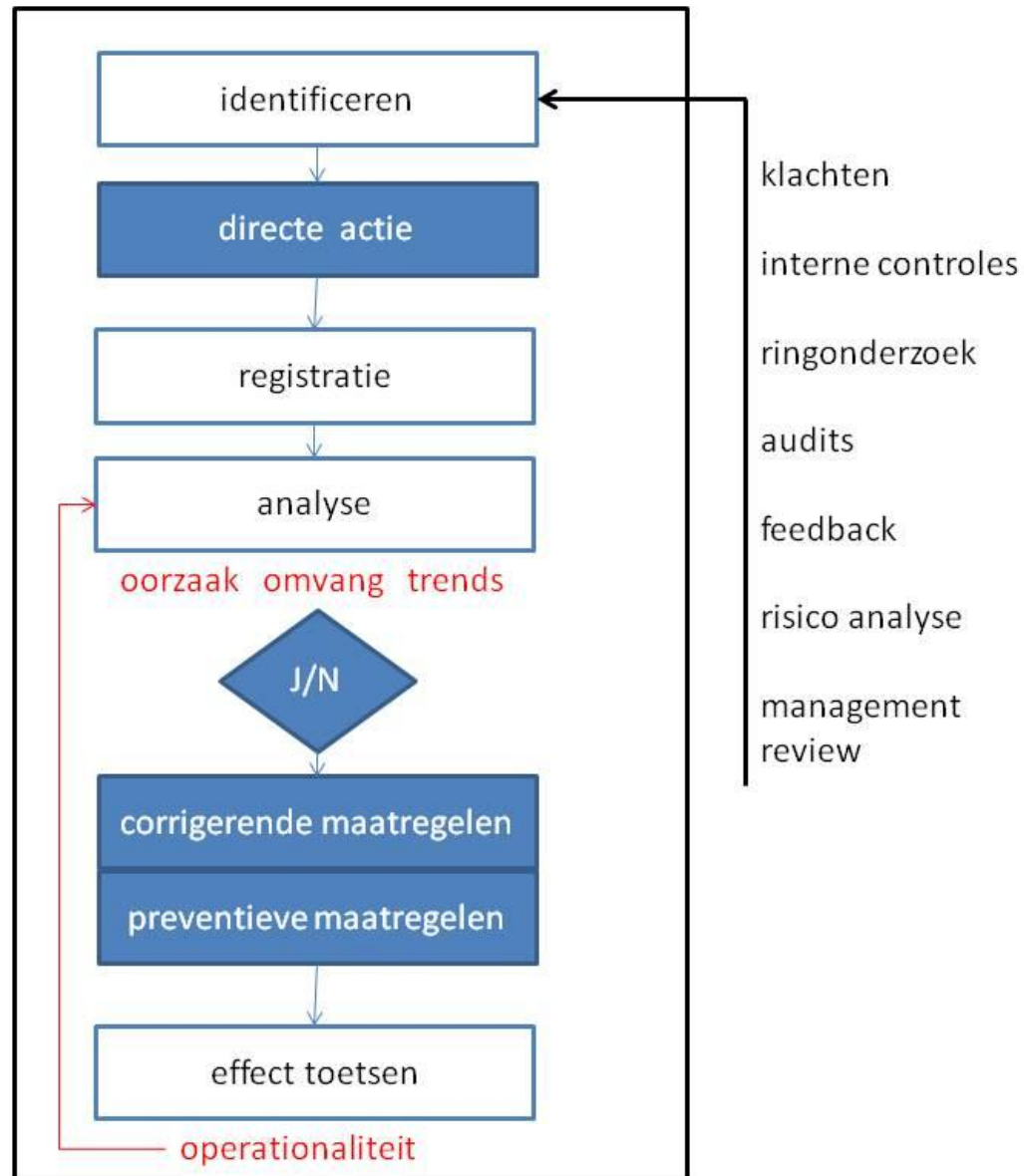


# Non-conformities behandelen

- ❖ Negeren
- ❖ Corrigeren
- ❖ Accepteren onder voorwaarden

## ❖ 4.9 Identificatie en beheersing van afwijkingen

- ❖ Het laboratorium moet beschikken over een gedocumenteerde procedure voor het identificeren en beheren van afwijkingen in alle aspecten van het kwaliteitsmanagementsysteem, met inbegrip van pre-onderzoeks-, onderzoeks- of post-onderzoeksprocessen.

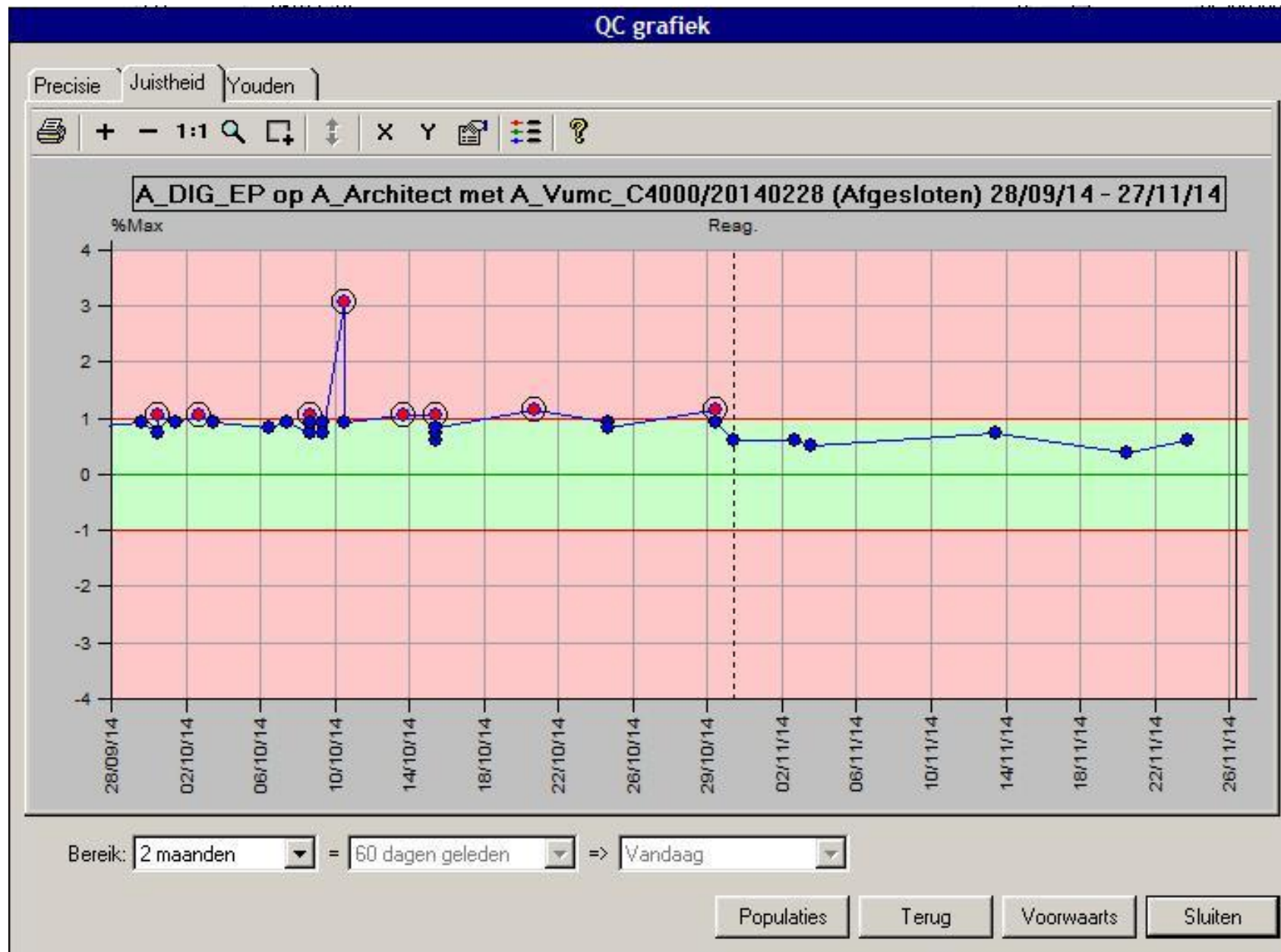


continue verbetering

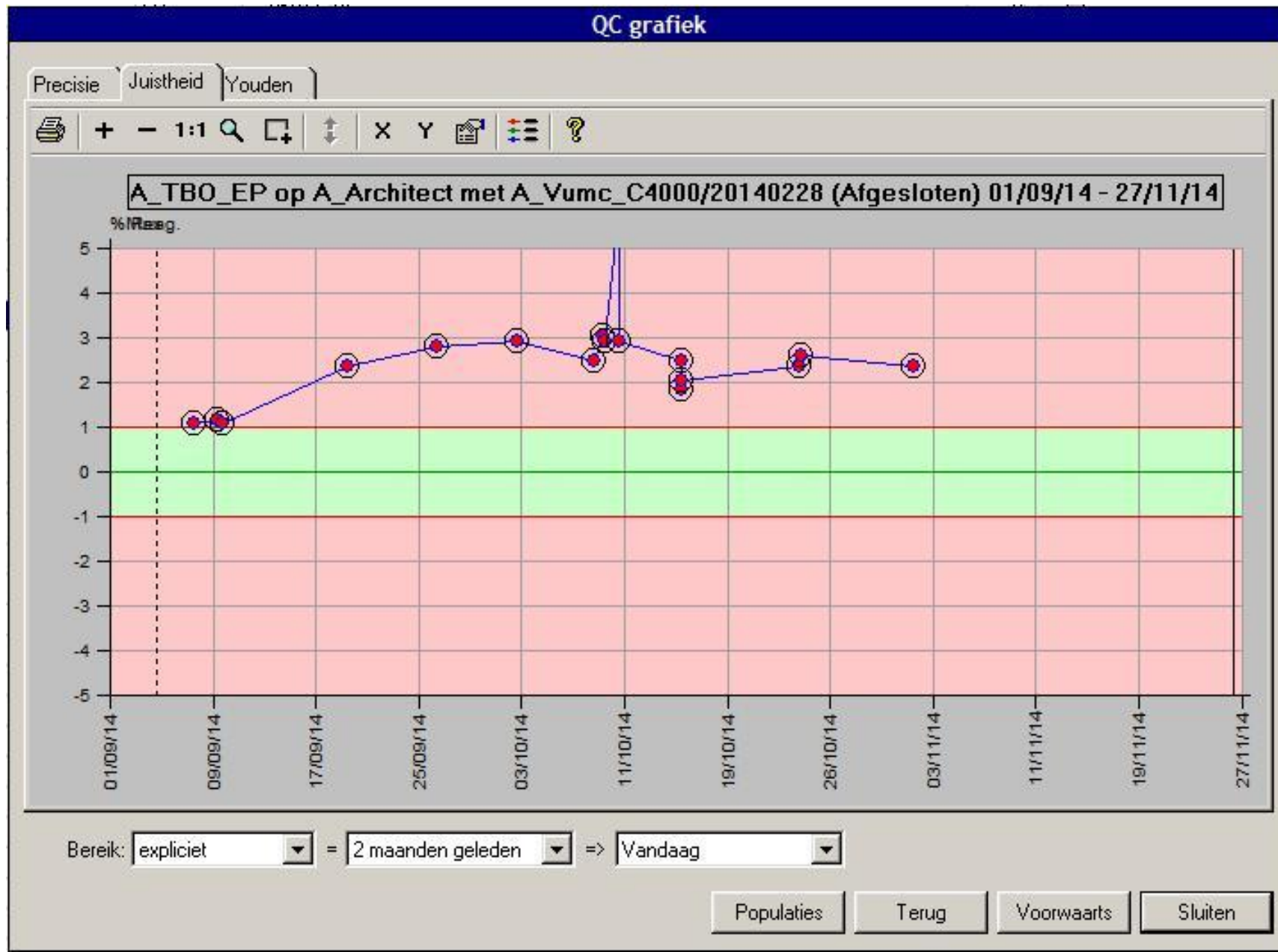
# Interne controle

- ❖ Analyse psychofarmaca
  - 3 kalibratoren in duplo
  - 3 controles
- ❖ 1 QC wijkt af: 80%

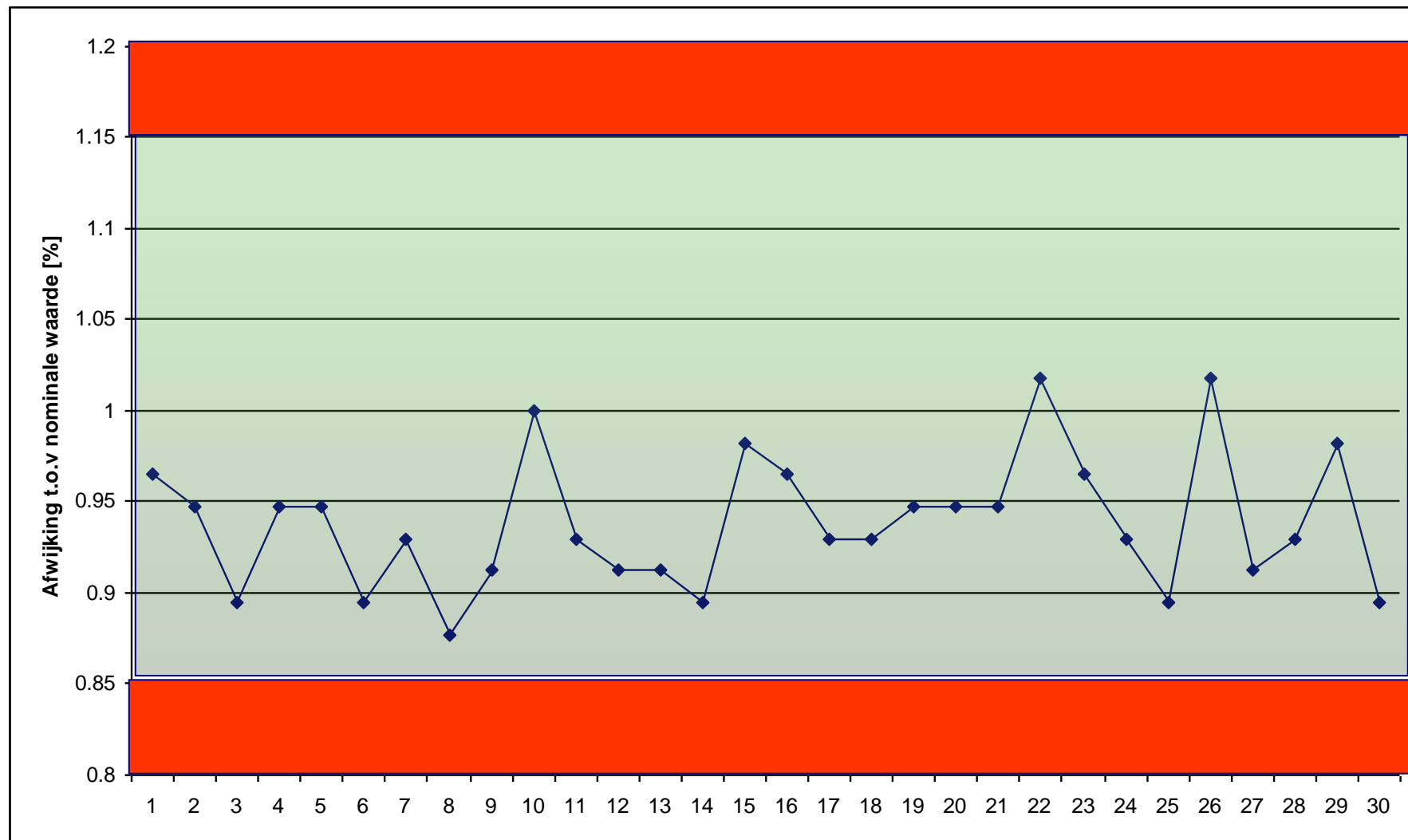
# QC Digoxine (Biorad)



# QC Tobramycine (Biorad)



# Tobramycine – KKGTT controle



# Bijsluiter Lypchocek®

The mean values and the corresponding  $\pm 3SD$  ranges printed in this insert were derived from replicate analyses and are specific for this lot of product. Data from Unity™ Interlaboratory Program are included in the determination of some ranges. The tests listed were performed by the manufacturer and/or independent laboratories using manufacturer supported reagents and a representative sampling of this lot of product.

**It is recommended that each laboratory establish its own acceptable ranges and use those provided only as guides.**

Laboratory established ranges may vary from those listed during the life of this control. Variations over time and between laboratories may be caused by differences in laboratory technique, instrumentation and reagents, or by manufacturer test method modifications.



# Interne audits

- ❖ Van analist JK kan geen registratie getoond worden van de training in de bediening van de LC-MS/MS (NCB, norm 5.1.9)

# Externe audits

- ❖ Een oorzaak-gevolg analyse ontbreekt bij het afhandelen van de afwijkingen uit de interne audits. (norm 14 en 15, score 3)

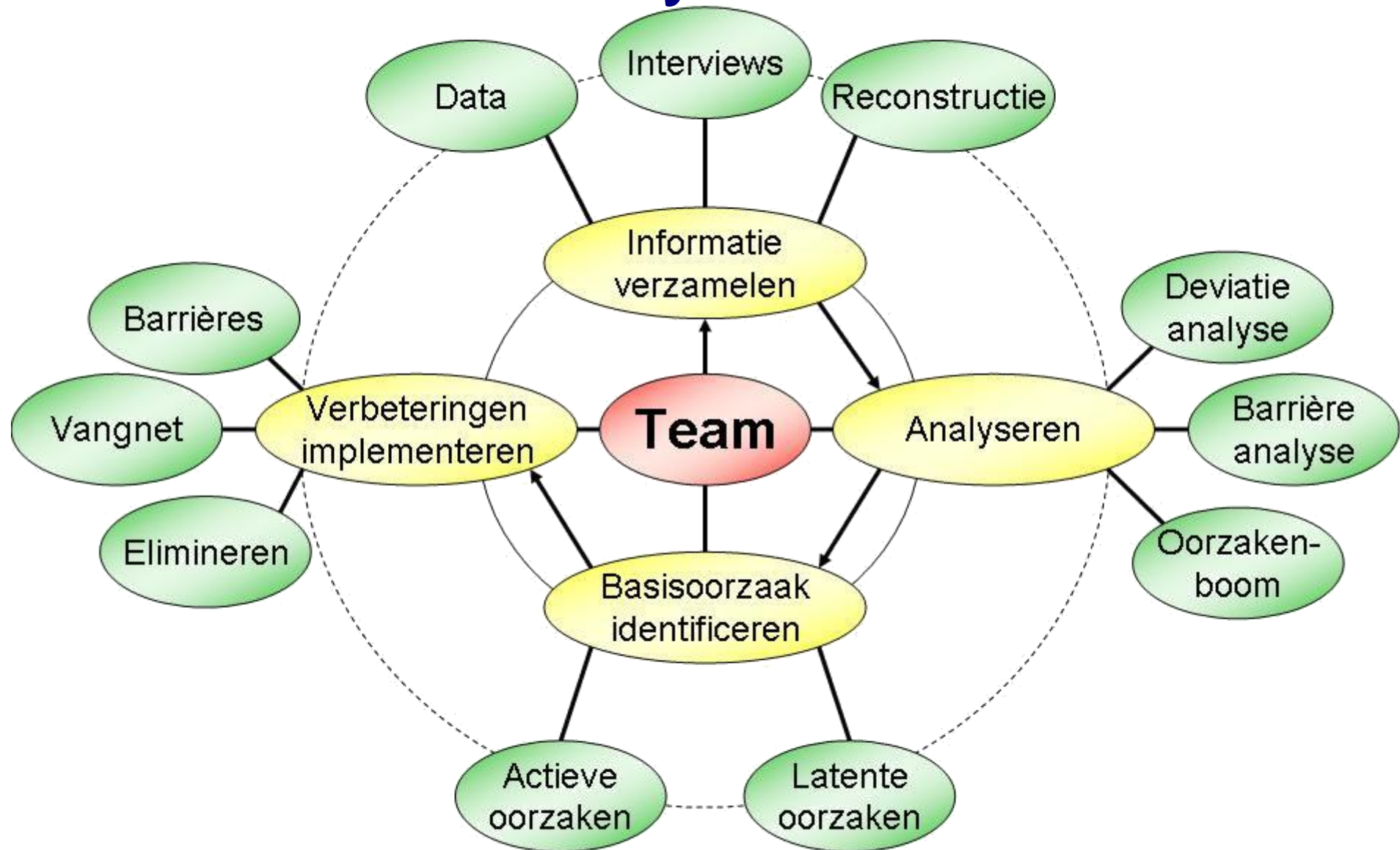
# Externe audits

- ❖ De bron voor referentie-intervallen en de basis voor het opstellen van referentie-intervallen is voor diverse onderzoeken (fenytoïne, alcohol, kinidine en nilotinib) niet aantoonbaar. (NCB)

# Externe audits

- ❖ Prestatie-eisen voor meetonzekerheid zijn niet voor alle meetprocedures gedefinieerd en het is niet vastgelegd hoe dit in de kwaliteitsdocumentatie zal worden opgenomen. (NCB)

# Root cause analysis



# Interne controles

